

# DERMATITE ATÓPICA E O TRATAMENTO TÓPICO COM GLUCOCORTICOIDES E IMUNOMODULADORES INIBIDORES DA CALCINEURINA

ATOPIC DERMATITIS IS TOPICAL TREATMENT WITH IMMUNOMODULATORS GLUCOCORTICOIDES AND CALCINEURIN INHIBITORS

ALINE DONATO<sup>1\*</sup>, CLEYTON EDUARDO MENDES DE TOLEDO<sup>2</sup>

1. Acadêmica do Curso de Graduação em Farmácia da Faculdade INGA; 2. Farmacêutico, Doutor pela Universidade Estadual de Maringá, docente dos cursos de graduação em Farmácia e Medicina da Faculdade INGA.

\* Rua Bragança, 43, Jardim universitário, Maringá, Paraná, Brasil. CEP: 87020-220. [allinedonato@hotmail.com](mailto:allinedonato@hotmail.com)

Recebido em 22/09/2014. Aceito para publicação em 04/10/2014

## RESUMO

A incidência de Dermatite Atópica (DA) assim como dos demais processos alérgicos vêm crescendo. Seu diagnóstico é essencialmente clínico, sendo descritas alterações laboratoriais e histopatológicas em associação com esta doença. A sua fisiopatologia é complexa com avanços recentes na compreensão da disfunção da imunidade inata e adaptativa e da maior predisposição para a colonização/infecção do organismo. Demonstra uma relação entre fatores genéticos, imunológicos, ambientais, psicossomáticos e a alteração da própria estrutura da pele. O Artigo fará uma revisão atualizada sobre os parâmetros da doença em questão, as características morfofisiológicas dos pacientes acometidos, a prevalência segundo a idade, e os avanços terapêuticos. Dentro do foco medicamentoso entrará em discussão o tratamento tópico com glicocorticoides e imunomoduladores inibidores da Calcineurina, o mecanismo de ação e seus respectivos efeitos farmacológicos a curto e longo prazo.

**PALAVRAS-CHAVE:** Dermatite atópica, pele, imunomoduladores, glicocorticoides, tratamento tópico.

## ABSTRACT

The incidence of atopic dermatitis (AD) as well as other allergic processes has grown. The diagnosis is essentially clinical, laboratory and histopathological. Its pathophysiology is complex with recent advances in the understanding of the innate and adaptive immunity dysfunction and more prone to colonization/infection of the organism. Demonstrates a relationship between genetic, immunological, environmental, psychosomatic factors and changing the very structure of the skin. The article will make an updated review on the parameters of the disease in question, the physical and physiological characteristics of affected patients, the prevalence according to age, and therapeutic advances. Within the drug will focus discussion on topical treatment with glucocorticoids and

immunomodulators Calcineurin inhibitors, the mechanism of action and pharmacological their short and long term effects.

**KEYWORDS:** Atopic dermatitis, skin, immunomodulators, glucocorticoids, topical treatment.

## 1. INTRODUÇÃO

A pele é o maior órgão do corpo humano. Exerce várias funções importantes, como proteção, isolando as estruturas internas do corpo, evitando a entrada de substâncias estranhas ao organismo, como toxinas e microrganismos. Participa da resposta imunológica, auxilia na prevenção da desidratação e nos processos de cicatrização. Esta barreira isolante a toda extensão do corpo, é um “filtro” ou, captador de radiação UV, esta que em contato com a pele desencadeia vários mecanismos intrínsecos benéficos, quanto os que causam depressão do órgão como as denominadas doenças de pele<sup>1,2</sup>. A dermatite atópica (DA) é uma importante doença inflamatória que muitas vezes precede a asma e doenças alérgicas<sup>3</sup>. A DA é caracterizada por um tipo de eczema com caráter crônico recidivante e manifestações clínicas bem aparentes com um aumento da perda de água transepidermica (TEWL) diminuindo as propriedades normais da pele. As manifestações são visualizadas por lesões com distribuição específica de acordo com a idade. No lactente as lesões predominam na fase e na superfície extensora dos membros, e, com o passar da idade, estas tendem a localizar-se nos intertrigos ou flixuras; já nos adultos podem salientar em vários locais do corpo. Vários fatores participam da patogênese da DA, por isso podemos dizer que esta é uma doença complexa em que

interagem a genética, a estrutura própria da pele, distúrbios imunológicos, os fatores ambientais, e hábitos cotidianos como a alimentação, a higiene quanto ao banho e cuidados, e ainda utilização de industrializados como alimentos e produtos de uso externo (shampoos, cremes, sabonetes, perfumes)<sup>4,5</sup>. Dentro das mais variadas doenças de pele destaca-se a dermatite atópica, uma das dermatoses inflamatórias mais comuns, e de difícil diagnóstico, uma vez que o diagnóstico é baseado em critérios clínicos, considerando alguns critérios principais: prurido, aparência típica e distribuição, cronicidade, histórico pessoal ou familiar de atopia<sup>6,7</sup>.

Todos os fatores, intrínsecos e extrínsecos, acabam criando uma somatória para que ocorra um evento inflamatório cutâneo nos acometidos com a DA e também desencadear um primeiro sintoma para o indivíduo com propensão a esse desvio imunológico do organismo, observando os pacientes com patologias de aspectos alérgicos e imunológicos como a asma ou alergias do trato respiratório superior<sup>8</sup>. A DA tem estágios iniciais desde a secura cutânea até o prurido e descamação intensa chegando a níveis crônicos e de difícil tratamento. O tratamento deve ser com orientação e acompanhamento de especialistas, com a intervenção terapêutica correta para minimizar os eventos fisiopatológicos dos pacientes com a DA. A decisão final sobre qualquer terapia deve ser realizada pelo médico e adaptado às necessidades individuais. O tratamento tópico é uma das alternativas comumente usadas, e com grande aceitação pelo paciente, pois a visualização de melhora continua do quadro é rápida. A utilização de medicamentos de uso tópico com glicocorticoides diminui a resposta inflamatória junto aos anti-histamínicos, imunomoduladores, e hidratantes, garantem uma “terapia antipruriginosa”, e todos são observados quanto sua eficácia, o de melhor escolha segundo a idade do paciente e o grau observado nas lesões. Quanto as agregações secundárias a doença, entram a aplicação de antimicrobianos e os demais tratamentos podendo ser relacionados à patogênese da DA<sup>9</sup>. O objetivo deste trabalho é desenvolver uma revisão sobre dermatite atópica e seu tratamento tópico com glicocorticoides e imunomoduladores inibidores da calcineurina.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica sobre a Dermatite atópica acerca do tratamento dermatológico com ativos de uso tópico, onde o levantamento abrangeu publicações existentes nas bases de dados PubMed (*National Center for Biotechnology Information – NCBI, U.S. National Library of Medicine*), LILACS (*Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde*) e biblioteca SciELO (*Scientific Electronic Library Online*) tendo como palavra-chave: Dermatite atópica, Glicocorticoides, imunomoduladores, tratamento tópico, dermatoses, casos de atopia. Os critérios de inclusão deste es-

tudo foram publicações do tipo artigos científicos disponíveis na íntegra, no qual foram selecionados e revisados os artigos que abordaram a temática no recorte de tempo entre 1995 a 2014, independente do idioma da publicação.

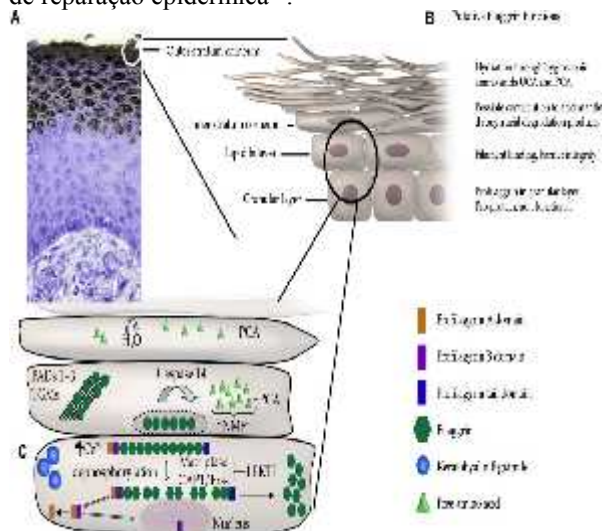
## 3. DESENVOLVIMENTO

### A Barreira epidérmica

A epiderme, é a camada mais externa da pele (figura 1), é uma interface com o ambiente e serve de barreira física crucial para a homeostase. Essa barreira não é uma concha inerte composta de fibrilas de queratina, mas sim é uma membrana semipermeável metabolicamente ativo e fisiologicamente sensível que funciona como um biosensor para proteger nosso corpo dos elementos ambientais indesejáveis e para manter o equilíbrio de água fisiológica<sup>9</sup>. Segundo Norris (2011), a Epiderme é uma camada epitelial escamosa estratificada, derivada de células germinativas, que contém níveis diferentes de estrutura e função. Na adesão celular normal, a epiderme é dividida em estrato córneo, camadas granulosa, espinhosa e basal<sup>10</sup>.

A principal célula da epiderme, o queratinócito, que sofre um processo de diferenciação durante a migração da camada basal até as camadas superiores da epiderme. A medida que os queratinócitos progridem pela camada espinhosa, acumulam proteínas específicas dos queratinócitos em diferenciação. Na camada granulosa da epiderme, os corpos lamelares são liberados dos queratinócitos, iniciando a partir daí a morte celular programada ou proteólise. Nesta camada os principais componentes proteicos são a queratina (QRT) e a filagrina (FLG). Embebidos entre a camada basal e espinhosa encontram células residentes de Langerhans e Merkel. O estrato córneo (EC) ou envelope cornificado é o elemento essencial para a formação da barreira cutânea (BC), composto por várias proteínas, incluindo a filagrina, loctrina, proteínas pequenas ricas em prolina, involucrin, e filamentos intermediários de queratina. A ligação entre estas estruturas é assegurada por transglutaminases (TGMS), que levam a formação de agregados proteicos irreversíveis, controlando esta conformação entre as proteínas<sup>11</sup>. Na camada córnea, os corneócitos enucleados e totalmente diferenciados, empilham-se intimamente, embebidos numa matriz intercelular impermeável e elástica que, para além de proteínas, é rica em lípidos. Nas camadas granulares, os lípidos são produzidos dentro corpos lamelares, queratinas são empacotados em microfibrilas através da sua associação com a filagrina, e um invólucro cornificado é montado por incorporação sequencial de proteínas precursoras diretamente debaixo da membrana plasmática<sup>7</sup>. As ceramidas, contendo esfingosina como estrutura básica, são o seu principal constituinte, correspondendo a cerca de 40 a 65% do

total de lipídios da camada córnea. Numa analogia a uma parede, o epitélio cornificado comporta-se como o tijolo da barreira e a matriz lipídica como o cimento<sup>12</sup>. Todo o comportamento de diferenciação da camada basal essencialmente ativa até cerca dos estratos terminalmente diferenciados, é mantido ao longo da vida como função de reparação epidérmica<sup>13</sup>.



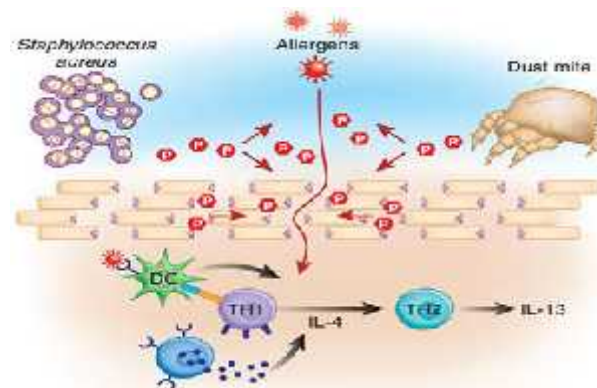
**Figura 1.** Epiderme. A expressão e funções putativas na barreira da pele: esquemática resumindo o padrão de expressão filagrina e funções em A, O profilagrina precursor pró-proteína é fortemente expresso dentro de grânulos, representando a aparência típica da camada granular. A influência do programa de diferenciação terminal da epiderme, através da camada externa granular (clivagem de profilagrina a filagrina) e a bicamada lipídica da SC interior (compactação filamentosa, a contribuição para a integridade da barreira), e durante a descamação do SC exterior (produção de produtos de degradação de aminoácidos que contribuem para a hidratação das camadas exteriores e estes provavelmente contribuem para o "manto ácido"). Em C, Síntese do conhecimento atual do controle molecular da homeostase da FLG. Profilagrina é desfosforilada em condições de aumento da concentração de cálcio e, em seguida, é clivada proteoliticamente pela matriptase proteases (inibida pelo inibidor da protease Letki) e CAPI / PRSS. Após a proteólise, em B é transportada FLG para o núcleo, como parte do processo de diferenciação terminal. A FLG Livre é reticulada de filamentos de queratina por transglutaminases (TGMS) e posteriormente contribuem para hidratação do SC. **Fonte:** O'Regan et al., 2008<sup>8</sup>.

**Fisiopatologia e aspectos imunológicos e genéticos na DA**

A barreira epitelial da pele permeável combinado com a capacidade de resposta imunológica anormal provavelmente contribuiu para a fisiopatologia da DA (figura 2). Novos insights revelam um papel importante para anormalidades estruturais na epiderme, resultando em uma barreira epitelial com vazamento, bem como ativação imune crônica que também rotula a patogenicidade desta doença hoje comum da pele. A característica fundamental da DA é prurido intenso que está associado com a hiper-reatividade cutânea a vários estímulos ambientais, incluindo a exposição a alimentos e alérgenos inalantes, irritantes, outros alérgenos patogênicos, mudanças no ambiente físico (incluindo a poluição, umida-

de, e outros), infecção microbiana e estresse<sup>14</sup>. A disfunção da barreira cutânea na DA chama a atenção como um componente primário da doença em 2006, quando o gene responsável pela codificação da filagrina (FLG), mutações nonsense foram encontrados em pacientes com DA<sup>15</sup>. A filagrina é um componente-chave do estrato córneo, que é derivada a partir de uma proteína precursora maior e contribui para a sua resistência física, estado de hidratação, o pH da pele, e a capacidade de tamponamento entre outras propriedades físico-químicas<sup>9</sup>.

Desde então, anormalidades na função da proteína epidérmica foram identificados em lorricrina e involucrina, a hornerinprofilagrina como na proteína FLG-2 um membro da família, e em duas proteínas de FLG-like. Todas estas proteínas encontram em níveis reduzidos, não apenas na pele lesionada, mas também na pele não lesionada, e todos são regulados negativamente em resposta às citocinas Th1- Th2 (grande parte Th2), altamente elevados na DA, como o marcador IgE, representando a resposta imune. Os lipídios são reduzidos, bem como a função de barreira epidérmica reduzida de início. Teor de lipídios anormal e a atividade de proteases podem ser explicadas, pelo menos em parte, por um defeito no *Tmem79*, um gene que controla a função de transporte de grânulos lamelares na camada epidérmica granular, logo abaixo do estrato córneo.



**Figura 2.** Existe uma barreira epidérmica defeituosa em indivíduos com dermatite atópica. A barreira epidérmica é encontrada nas camadas inferiores do estrato córneo, e é composto de queratinócitos diferenciados, denominado corneócitos (retângulos bege), realizada em conjunto com as esferas corneodesmosomos (roxo). Hiperatividade das proteases (hexágonos vermelhos) encontrados dentro da epiderme, e contribuiu com proteases exógenas, a partir de ácaros do pó da casa e *Staphylococcus aureus*, como exemplo, facilitar a clivagem das junções. Este é apenas um evento na quebra da barreira epidérmica, que permite a penetração de alérgenos. As células dendríticas (DC) (verde) encontrados na derme assumir e apresentar estes alérgenos (estrelas vermelhas) a células T auxiliares (TH) e recrutar CD4 + células T (azuis). Ativada DC e IL-4, expressa por CD4 + células T, promover TH1 para TH2 mudar com a posterior liberação de citocinas pró-inflamatórias e elevação dos níveis de IgE. **Fonte:** Cork MJ, et al. 2009<sup>32</sup>.

Apesar da forte da associação genética de mutações de FLG com eczema é agora claro as vias mecanicistas de haploinsuficiência de FLG às lesões inflamatórias

típicas de eczema, e necessita de maiores esclarecimentos. A deficiência de FLG leva à redução do fator de hidratação natural (NMF), que é provavelmente um contribuinte para o fenótipo xerótico visto em muitos pacientes com eczema. Os modificadores genéticos e ambientais (discutido acima) deste risco são ainda pouco claros embora a evidência recente, indica também que a expressão da pele pode ser modulada pela resposta inflamatória atópica mediadas pelas citocinas IL-4 e IL-13, proporcionando assim uma ligação entre esta molécula estrutural e a resposta inflamatória no eczema. Outros aspectos também torceiam a incidência inflamatória como a mudança do PH da pele (efeitos da adição de sabão e detergentes), alterando a imunidade local do paciente levando a aumento de bactérias e proliferação de comensais da microbiota<sup>16,17</sup>.

### Etiologia e fatores socioeconômicos

Esta patologia ocorre predominantemente na infância, sendo que mais de 85% dos pacientes apresentam as manifestações clínicas iniciais nos primeiros cinco anos de vida<sup>18</sup>. Um estudo realizado na cidade de São Paulo -SP, o ISSAAC (*International Study of Asthma And Allergies in Childhood*), mostrou que a prevalência da DA está em torno de 12% em crianças com idades entre seis a sete anos<sup>4</sup>. As taxas de prevalência elevadas, também foram observadas em vários outros países, com dados de mais de um milhão de crianças, cerca de 97 países que mostram que a DA é um grande problema para o desenvolvimento, isso incluem os países desenvolvidos. A atopia e a predisposição genética para tornar as respostas de anticorpos IgE a antígenos ambientais ou de proteína de alimentos comuns, tem demonstrado estar fortemente associado a DA com uma incidência de aproximadamente 80% das crianças com esta patologia<sup>3,19,20,21</sup>. A DA tem um impacto significativo na qualidade de vida da criança e dos pais. O prurido associado a esta patologia condiciona a escoriações e liquenificação da pele, assim também distúrbios de sonolência diurna. Por outro lado, a existência de uma patologia cutânea visível desperta estigma social, ou seja, o contato principalmente da criança com o seu meio de convívio pode ser gerado um desconforto psicológico, levando-a a se excluir da vida social, uma vez que é constatada a recorrência da DA com o estresse emocional. Estes eventos podem afetar diretamente as propriedades da barreira cutânea pela redução da síntese de lipídios da epiderme como colesterol, ácidos graxos e ceramidas. Do ponto de vista econômico a DA implica um maior número de idas ao médico e o uso continuado de hidratantes corporais emolientes e fármacos, sendo assim custoso para as famílias<sup>22</sup>.

### Tratamento

Os objetivos do tratamento tópico associado muitas vezes com o oral, consistem na redução da inflamação

local e dos sintomas, um deles mais representativo, o prurido. Idealmente, os agentes tópicos para o tratamento de DA deve penetrar no estrato córneo e permanecerem na epiderme e na derme, em concentrações suficientes para proporcionar uma terapia eficaz, sem absorção sistêmica significativa<sup>16</sup>. Durante vários anos o tratamento farmacológico *standart* da DA aguda e moderada tem-se baseado na utilização de glicocorticóides tópicos. Contudo, quando a sua utilização é prolongada assiste-se a efeitos adversos cutâneos, dentre os mais citados nomeadamente a atrofia, telangiectasias, dermatite perioral, rosácea, agravamento da acne e surgimento de estrias violáceas. Alguns estudos referem, ainda, como efeitos sistêmicos da corticoterapia prolongada, as alterações no crescimento e do desenvolvimento da criança, embora sem evidência conclusiva. Atualmente, existem outros fármacos imunossuppressores, como os inibidores da calcineurina, dos quais fazem parte o tacrolimus e o pimecrolimus, que atuam como inibidores, onde está envolvida a ativação dos linfócitos T, reduzindo assim a resposta inflamatória. Estes imunomoduladores tópicos têm um mecanismo de ação diferente dos glicocorticóides e poderão ser uma opção ao tratamento da DA, especialmente em crianças, diminuindo os efeitos colaterais induzidos, e proporcionando um respaldo significativo no contexto inflamatório<sup>22</sup>.

### Glicocorticóides tópicos

Os glicocorticóides tópicos são o pilar do tratamento da dermatite atópica<sup>22</sup>. Segundo Schimmer & Parker (2005) os efeitos corticosteroides são numerosos, valem ressaltar a regulação do sistema imune para o mecanismo de ação de uso tópico dos fármacos desta classe, de um modo amplo os glicocorticóides interagem com proteínas receptoras específicas nos tecidos alvo e regulam a expressão de genes responsivos por fatores de transcrição, que reprimem a expressão dos genes que codificam várias citocinas, moléculas reguladoras que representam um papel nos processos imunes e inflamatórios como as IL-1, IL-2, IL-6, IFN-alfa, TNF-alfa, conferindo a vasoconstrição, imunossupressão, além da inibição da síntese de colágeno explicando a propensão aos efeitos colaterais cutâneos<sup>23</sup>. Hoje é evidenciado que os glicocorticóides proporcionam um tratamento eficaz e bem tolerado em curto prazo, sobrepondo-se a terapia tópica de baixa até média potência. No entanto, seu mecanismo de ação pode causar efeitos colaterais locais e sistêmicos, tais como atrofia da pele, estrias de distensão, telangiectasia, púrpura, hipopigmentação, hipertricose, infecções locais como a tinea e a candidíase, supressão do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal raramente, até a ocorrência de glaucoma quando utilizado ao redor dos olhos<sup>17</sup>. O risco de efeitos colaterais esteroides é maior com o tratamento em longo prazo e a utilização de glicocorticóides potentes. Por estas razões, os Glicocorticóides não

são recomendados para a terapia de longo prazo, e preparações potentes não devem ser aplicados na face, no pescoço e nas zonas intertriginosas. Além disso, as preocupações percebidas podem afetar adversamente o tratamento, reduzindo a adesão do paciente<sup>20</sup>. Curiosamente, apenas um número limitado de estudos controlados padronizados estão disponíveis para os corticosteroides tópicos, embora, essas substâncias já estão disponíveis há mais tempo do que os inibidores da calcineurina tópicos<sup>24</sup>. Os Glicocorticoides tópicos estão demonstrados de acordo com a potência anti-inflamatória na tabela 1.

**Tabela 1.** Glicocorticoides comumente usados

POTÊNCIA	FÁRMACO	CONCENTRAÇÃO	APRESENTAÇÃO
<b>Baixa</b>	Hidrocortisona	1%	Creme
<b>Média</b>	Furoato de mometasona	0,1%	Creme
	Acetonido de triancinolona	0,1%	Creme/loção
	Dipropionato de betametasona	0,05%	Loção
	Valerato de hidrocortisona	0,2%	Creme/pomada
	Benzoato de betametasona	0,025%	Creme
	Valerato de betametasona	0,1%	Creme
	Pivalato de flumetasona	0,05%	Loção
		0,03%	Creme
	Desonida	0,05%	Creme
	halcinonida	0,025%	Pomada
	Propionato de fluticasona	0,2%	Creme
		0,025%	
	0,01%		
	0,025%	Pomada	
	0,05%	Loção	
<b>Alta</b>	Furoato de mometasona	0,1%	Pomada
	Diacetato de diflora-sona	0,1%	Creme
	Halcinonida	0,1%	Creme
	Desoximetasona	0,0125%	Creme/pomada
	Acetonido de triancinolona	0,1%	Creme
	Diacetato de diflora-sona	0,05%	Creme
	Dipropionato de betametasona	0,05%	Pomada
	Valerato de betame-tasona	0,1%	Pomada
	Propionato de clobetasol	0,05%	Creme/pomada
	Dipropionato de betametasona	0,05%	Creme/pomada
<b>Superpo-tente</b>	Diacetato de diflora-sona	0,1%	Pomada
	Propionato de halobetasol	0,05%	Pomada

\* Ativos disponíveis no Brasil.

Leung (2011) afirma, que a corticoterapia têm efeitos colaterais diretamente relacionados com a classificação da potência do componente e a extensão do uso. Os fatores influentes na potência e efeitos colaterais, incluem-se a estrutura molecular do componente, veículo, quantidade de medicação aplicada, duração da aplicação, oclusão, e fatores do hospedeiro como área de superfície corporal aplicada, inflamação na pele, peso, o local anatômico, e diferenças individuais de metabolismo cutâneo e/ou sistêmico. Cabe ao médico especialista balancear a necessidade de um glicocorticoide mais potente 25.

## Imunomoduladores inibidores da calcineurina

Inibidores tópicos da calcineurina livre de esteroides (TCIS) forneceram a primeira evidência farmacológica desta nova classe de agentes tópicos no tratamento de doenças inflamatórias da pele, e, assim, o seu potencial para se tornar a primeira alternativa para a troca do uso dos glicocorticoides, em mais de 40 anos<sup>26</sup>. Dois membros dessa classe são agora amplamente disponíveis; pomada de tacrolimus (Protopic® 0,03% e 0,1%; Fujisawa, Munique, Alemanha) e pimecrolimus (Eli-del® 1%; Novartis, Basel, Suíça) (tabela2). O TCIS Tacrolimus é produzido por um tipo de bactéria do solo *Streptomyces tsukubaensis* na Tsukuba região do Japão. Primeiro conhecido como FK 506 (mesmo nome da proteína de ligação) o nome do “tacrolimus” foi derivada a partir, t-Tsukuba, acrol-macrolí-deo e imus-imunossupressor, com tudo otacrolimus foi introduzido como um medicamento oral a prevenção da rejeição de transplantes em 1989, e depois de certo período inseriu-se como terapia tópica. Logo, a descoberta do pimecrolimus, outro inibidor da calcineurina, resultado de longos estudos sobre derivados da ascomicina (composto antifúngico e imunomodulador), o pimecrolimus, ascomicinamacrolactâmico, é produzido pela fermentação de *Streptomyces hygroscopicus var. ascomiceto*. A estrutura molecular de ambos permite uma penetração eficaz na pele, mais seletiva, não sendo tão intenso como os glicocorticoides tópicos, mostrando uma penetração percutânea mínima<sup>16,27</sup>.

**Tabela 2.** Imunomoduladores inibidores da calcineurina

	CONCENTRAÇÃO	IDADE	POSOLOGIA
<b>Tacrolimus (Protopic® Pomada)</b>	0,03%	+ de 2 anos	Aplicação 2x ao dia, até três semanas de tratamento, após frequência reduzida para 1x ao dia até o desaparecimento da lesão.
	0,1%	+ de 16 anos	Aplicação de uma fina camada 2x ao dia sobre as lesões. Descontinuar o tratamento após desaparecimento das lesões.
<b>Pimecrolimus (Eli-del® creme)</b>	1%	+ de 2 anos	Aplicação suave de uma fina camada até a total absorção local 2x ao dia até o desaparecimento das lesões, após interromper o uso.

\* Medicamentos disponíveis no Brasil.

Quando presente na pele, TCIS modulam respostas imunológicas locais para aliviar rapidamente os sinais e sintomas da DA. Ambos TCIS são pensados para exercer os seus efeitos imunossupressores através da ligação com algumas proteínas presentes no citosol inibindo a ativação de linfócitos T. O pimecrolimus liga-se à macrofilina-12, inibindo a calcineurina. Fato este que impede a ocorrência da desfosforilação do fator nuclear ativador de célula T citosólico (FNATc). Sem a desfosfo-

rilação, o FNATc, não migrará para o núcleo e não haverá ligação ao fator nuclear de ativação da célula T nuclear (FNATn). Esta ação bloqueia a transcrição do gene responsável pela liberação das citocinas Th1 e Th2. O pimecrolimus tem, portanto, boa ação quando usado topicamente, inibindo a forma seletiva e liberação de citocinas inflamatórias. O mesmo mecanismo compete ao tacrolimus, porém sua molécula liga-se a proteína calmodulina ao qual inibirá a calcineurina, e a partir daí segue o mesmo caminho, tendo como objetivo final, o bloqueio da liberação das citocinas. Os TCIS são vantajosos em comparação com a administração tópica dos glicocorticoides, podem reprimir o prurido e inflamação, e não levam a atrofia da pele. Além disso, em contraste com os glicocorticoides, o pimecrolimus até então, tem uma menor inibição em relação às células de Langerhans, o antígeno profissional apresentando células dendríticas da pele, que são cruciais para a vigilância imunológica local<sup>4,28,29,30</sup>. Os TCIS conferem como efeito indesejado o imediato ardor na aplicação de leve a moderada, e outros eventos como o próprio prurido, foliculite, hiperestesia e acne vulgar. No entanto, são os mecanismos anti-inflamatórios de ação que têm causado preocupação de que o uso de alta ou prolongada pode levar a malignidade bem como os relacionados ao uso oral destes imunossupressores, por enquanto estão sem comprovações definitivas<sup>31</sup>.

#### 4. CONCLUSÃO

Dentro de estudos mais recentes ainda há muitas dúvidas em relação às causas da DA, sabe-se que os defeitos genéticos autossômicos com a adição de dietas alimentares cada vez mais diferenciadas, e os produtos utilizados sobre a pele como cremes, sabonetes, e perfumes independente da qualidade, a vida cotidiana com estresse e noites de sono cada vez mais diminuídas, aumentam a propensão ao aparecimento das manifestações. Contudo, os resultados nos tratamentos ainda são insatisfatórios do ponto de vista clínico, as recidivas de inflamação e prurido são habituais, e o uso dos medicamentos ficam cada vez mais restritos, a terapêutica complementar é pouco eficaz, no entanto, é importante para a terapia intermitente da doença. Os tratamentos pela via tópica como a politerapia com os fármacos e hidratantes emolientes que fornecem uma reparação da pele com danos em vista das manifestações clínicas dos pacientes e outros tratamentos utilizados, é limitado, com resultados durante um curto prazo.

O uso dos glicocorticoides devem ser sujeitos a uma análise quanto a sua utilização primária observando os efeitos colaterais e doenças relativas secundárias adquiridas por meio destes, mesmo com o baixo custo e fácil aquisição, pode-se considerar o custo-benefício dos inibidores da calcineurina tanto neste aspecto econômico

para quem compra, quanto para a redução dos efeitos indesejáveis do medicamento para os usuários. A conscientização dos pacientes, principalmente dos pais em relação às crianças é de extrema importância enquanto ao acompanhamento da terapia correta. O diálogo com a criança sobre o que está acontecendo para melhor compreensão e adaptação à doença é aconselhável visando o seu bem estar social e emocional.

O grande desafio é colocar novas ideias em prática, como uma maior percepção em relação ao diagnóstico e ao acompanhamento da doença; uma terapia primária com hidratantes realmente eficientes com novos estudos conferindo benefícios como a reposição de proteínas e lipídeos perdidos pela pele dos atópicos, e colocar a terapia farmacológica em segundo plano para um melhor tratamento contínuo da doença, e conseqüentemente uma melhor qualidade de vida para os pacientes.

#### REFERÊNCIAS

- [01] Lopes C, Duarte AF, Correia O, Delgado L. Atopic dermatitis, innate immunity and infection. *Dermatology online journal*. 2011; 17(8).
- [02] Hersing CB. Tratamento Farmacológico para portadores de dermatite atópica. [tese] Novo Hamburgo: Universidade FEEVALE; 2013.
- [03] Boguniewicz M, Leung DYM. Atopic Dermatitis: A Disease of Altered Skin Barrier and Immune Dysregulation. 2011; 233-246.
- [04] Rodrigues RNS, Pires MC, Grumach AS. Macrolídeos tópicos: uma nova perspectiva para o tratamento da dermatite atópica. *Rev. bras. alerg. imunopatol.* 2004; 27(2):70-75.
- [05] Castro APBM. Dermatite Atópica. In: Grumach AS. *Alergia e Imunologia na Infância e na Adolescência*. São Paulo. Atheneu, 2001; 185-201.
- [06] Arkwright PD, Motala C, Subramanian H, Spergel J, Schneider LC, Wollenberg A, et al. Atopic Dermatitis Working Group of the Allergic Skin Diseases Committee of the AAAAI. Management of difficult-to-treat atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013. Mar; 1 (2):142-51. Epub 14 de dezembro de 2012.
- [07] Brenninkmeijer EE, Schram ME, Leeftang MM, Bos JD, Spuls PI. Diagnostic criteria for atopic dermatitis: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2008; 158(4):754-65.
- [08] O'Regan GM, Sandilands A, Mclean WH, Irvine AD. Filaggrin in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 122(4):689-93.
- [09] Ricci G, Dondi A, Patrizi A. Useful tools for the management of atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol.* 2009; 10(5):287-300.
- [10] Norris AD. Estrutura e função da pele. In: Goldman L, Cecil AD: *Tratado de Medicina Interna*. 22ª Ed. Rio de Janeiro; Elsevier, 2005; 471.
- [11] Karashima T, Furumura M, Ishii N, Ohyama B, Saruta H, Natsuaki Y, et al. Distinct protein expression and activity of transglutaminases found in different epidermal tumors. *Exp Dermatol.* 2014; 23(6):433-5.
- [12] Paulo M, Alberto M, Filomena A. Mutações no gene flz e eczema atópico – O estado da arte. *Soc. Port. Dermatol-*

- Venereol 2010; 68(4):477-89.
- [13] Segre JA. Epidermal barrier formation and recovery in skin disorders. *J Clin Invest.* 2006; 116(5):1150-8.
- [14] Leung DYM. New Insights into Atopic dermatitis: Role of Barrier and immune Dysregulation. *Allergology International.* 2013; 62:151-61.
- [15] Atopic Dermatitis and the Stratum Corneum: Part 1: The Role of Filaggrin in the Stratum Corneum Barrier and Atopic Skin *J Clin Aesthet Dermatol.* Oct 2013; 6(10):16-22.
- [16] Alomar A, Berth-Jones J, Bos JD, Giannetti A, Reitamo S, Ruzicka T, et al. The role of topical calcineurin inhibitors in atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2004; 151Suppl:70:3-27.
- [17] Lio PA, Lee M, LeBovidge J, Timmons KG, Schneider L. Clinical Management of Atopic Dermatitis: Practical Highlights and Updates from the Atopic Dermatitis Practice Parameter 2012. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2014; 2:361-369.
- [18] Castro APM, Jacob CMA, Pastorino AC, Grumach AS. Acidos graxos na dermatite atópica: Etiopatogenia e Terapêutica. *Pediatria (São Paulo).* 1995; 17(2):80-5.
- [19] Nankervis H, Maplethorpe A, Williams HC. Mapping randomized controlled trials of treatments for eczema - The GREAT database (The Global Resource of Eczema Trials: a collection of key data on randomized controlled trials of treatments for eczema from 2000 to 2010). *BMC Dermatol.* 2011; 11:10.
- [20] Deckers IAG, McLean S, Linssen S, Mommers M, Van Schayck CP, Sheikh A. Investigating International Time Trends in the Incidence and Prevalence of Atopic Eczema 1990-2010: A Systematic Review of Epidemiological Studies. Published Jul 11, 2012.
- [21] Benedictis FM, Franceschini F, Colina D, Naspitz C, Simons FE, Wahn U, et al. The allergic sensitization in infants with atopic eczema from different countries. (EPAAC) Allergy Research Group. 2009; 64(2):295-303.
- [22] Cavadas FL, Pires V. Dermatite atópica em idade pediátrica - Inibidores da calcineurina ou corticosteróides, qual a melhor opção? *Rev Port Clin Geral* 2010; 26:466-72.
- [23] Schimmer BP, Parker KL. Hormônio Adrenocorticorróico: Esteróides Adrenocorticais e seus análogos sintéticos; inibidores da síntese e das ações dos hormônios Adrenocorticais. In: Goodman & Gilman. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica.* 10ª Ed. Rio de Janeiro; McGraw-Hill 2005; 1246-51.
- [24] Werfel T, Claes C, Kulp W, Greiner W, Von der Schulenburg JM. Therapy of atopic eczema. *GMS Health Technology Assess Development.* 2006; 2: Doc19.
- [25] Leung DYM, Eichenfield LF, Boguniewicz M. Dermatite Atópica (Eczema Atópico). In: Fitzpatrick. *Tratado de dermatologia.* 7ª Ed. Revinter, 2011; I:155.
- [26] Staab D, Pariser D, Gottlieb AB, Kaufmann R, Eichenfield LF, Langley RG, et al. Low systemic absorption and good tolerability of pimecrolimus, administered as 1% cream (Elidel) in infants with atopic dermatitis--a multicenter, 3-week, open-label study. *Pediatr Dermatol.* 2005; 22(5):465-71.
- [27] Gutfreund K, Bienias W, Szewczyk A, Kaszuba A. Topical calcineurin inhibitors in dermatology. Part I: Properties, method and effectiveness of drug use. *Postepy Dermatol Alergol.* 2013; 30(3):165-9.
- [28] Stuetz A, Baumann K, Grassberger M, Wolff K, Meingassner JG. Discovery of topical calcineurin inhibitors and pharmacological profile of pimecrolimus. *Int Arch Allergy Immunol.* 2006; 141(3):199-212.
- [29] Segal AO, Ellis AK, and Kim HL. CSACI position statement: safety of topical calcineurin inhibitors in the management of atopic dermatitis in children and adults. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2013; 9(1):24.
- [30] Carr WW. Topical Calcineurin Inhibitors for Atopic Dermatitis: Review and Treatment Recommendations. *Paediatr Drugs.* Aug 2013; 15(4):303-10.
- [31] Katy MO. Current clinical practice in atopic dermatitis. *Art & science skin care.* 2014, *Nursing Standard.* 28, 49, 45-51.
- [32] Cork MJ, Danby SG, Vasilopoulos Y, Hadgraft J, E Lane M, Moustafa M. Epidermal Barrier Dysfunction in Atopic Dermatitis. *Journal of Investigative Dermatology.* 2009; 129:1892-1908.


 The logo for BJSCR (Brazilian Journal of Surgical and Clinical Research) features the letters 'BJSCR' in a bold, yellow, sans-serif font. The letters are set against a dark, circular background that has a subtle glow or gradient effect.